

## 論文内容の要旨

論文提出者氏名 丹波 和奈

### 論文題目

Prognostic impact of a past or synchronous second cancer in diffuse large B cell lymphoma

### 論文内容の要旨

近年、悪性腫瘍に対する治療成績の改善に伴い、癌を克服したがんサバイバーが増加の一途にあるなか、がんを発生しやすい内因性素因や環境要因、免疫機能低下、抗腫瘍治療による DNA 傷害などの種々の生物学的要因などによる二次がんのリスク増大が課題となっている。二次がん発生症例では、過去の抗腫瘍薬治療や既往のがんによる慢性的臓器障害などによって、十分量の抗腫瘍薬を投与できないなど、治療不十分となる可能性が指摘されている。

悪性リンパ腫において最も高頻度な病型であるびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) でも、がんの既往を有する症例が増加傾向にある。リツキシマブを含む免疫化学療法によって DLBCL の予後は著しく改善したが、過去に罹患していたがんや同時に存在するがん、すなわち多重がん (Multiple primary malignancy; MPM) が、その臨床経過や予後に与える影響については十分な情報が存在しなかった。そこで我々は、2006 年 1 月から 2016 年 2 月までに京都血液臨床研究グループ (Kyoto Clinical Hematology Study Group (KOTOSG)) 関連施設で DLBCL と診断された 809 例における MPM の実態を後方視的に解析を行った。

まず初めに 809 例の症例を以下の 3 つのグループ、すなわち、1. 過去にがんの既往を有する症例 (DLBCL 診断より 2 か月以上前に他のがんと診断された症例)、2. DLBCL の診断とほぼ同時に他のがんと診断された症例 (DLBCL の診断前後 2 か月間で他のがんと診断された症例)、3. がんの既往のない症例、に分けて解析を行った。患者背景についての解析結果では、DLBCL に MPM を合併している症例群 (上記 1., 2.) と MPM の合併がない症例 (上記 3.) では、MPM を合併している症例群が高齢であったが (75 vs. 70 歳;  $p < 0.001$ )、International prognostic index (IPI) によるリスク分類や臨床病期などのリンパ腫関連臨床的背景に明らかな差は認めなかった。治療法に関しては後方視的研究である為、解析対象において均一ではなかったが、MPM 合併の有無によらず 85% 以上の症例がリツキシマブと CHOP (シクロフォスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン) を組み合わせた標準化学療法を実施されていた。MPM を合併していた 123 例のうち、16 例で 2 種類の、4 例で 3 種類の MPM が DLBCL の治療前に診断されていた。治療前に診断された MPM のうち最も多かったのは胃癌で、大腸癌、肺癌、前立腺癌、乳癌がそれに続いていた。血液腫瘍は固形がんに比べると少なかった。

次に MPM が予後に与える影響、ならびに MPM の臨床的特徴について解析を行った。全体

での観察期間中央値は 899 日 (1~3609 日) であり、MPM を合併している症例群で有意に短かった (719 日 vs. 970.5 日;  $p = 0.015$ )。全生存期間 (OS) と無増悪生存期間 (PFS) では、MPM を合併している症例でいずれも有意に短かった (3 年 OS 56.2% vs. 74.6%;  $P < 0.001$ , 3 年 PFS 49.3% vs. 64.2%;  $P < 0.01$ )。前述 1. の症例群と 2. の症例群の生存曲線は重複しており患者背景にも有意差を認めないことから、以後の生存についての解析は両群をまとめて「多重癌を合併した症例 (DLBCL patients with MPM)」として解析することとした。

多変量解析の結果、MPM を有することが OS (HR=1.68; 95% 信頼区間=1.22-2.31,  $p < 0.001$ )、PFS (HR=1.58; 95% 信頼区間=1.19-2.09,  $P = 0.002$ ) の短縮に関連する予後不良因子となることが示された。また、年齢や病期、IPI リスク分類も予後に影響を及ぼす因子として抽出された。そこで、さらに MPM と IPI を組み合わせて臨床的特徴や予後への影響について解析を行った。MPM を有しない IPI low risk の症例で 60 歳以上の症例が多い傾向があったほかは、IPI リスク分類で分類した各患者群 (low, low-intermediate, high-intermediate, high risk) で患者背景に差は認められなかった。IPI 各リスク群における OS と PFS について解析すると、IPI high risk と low risk の症例群のみ、MPM の有無が予後に著しい影響を与えていることが分かった。なかでも、IPI high risk の症例群では MPM を合併している症例では MPM を合併していない症例と比較して死亡率が高く、特に DLBCL の進展による死亡が約 50% にみられ、統計学的な有意差はつかないものの他の IPI リスク群よりも多い傾向があった。多変量解析の結果では、IPI high risk 症例においてのみ MPM の有無が独立した予後因子となることが分かった。

過去の報告では同時性がんを有する DLBCL における急速な病態悪化と致命的転機の報告もあり、MPM による何らかの傍腫瘍性生物学的要因の影響などが、特に IPI high risk の DLBCL において、DLBCL の予後に関わった可能性はあるかもしれない。すなわち、MPM を有する症例群において腫瘍の進展や免疫機構に関わる遺伝的異常や環境要因などが MPM の発症や治療への反応性などに関与している可能性が考えられる。

以上、今回解析した DLBCL 809 症例のうち 15% が MPM の既往を有する症例であった。MPM の有無によって、何らか治療戦略の変更を要するかどうかについては今回の解析では明らかではない。しかし、IPI high risk 症例で MPM を有する症例では、様々な患者要因や MPM に関連した要因などによって、DLBCL に対する治療不応も含めて死亡率が高いことが示されており、治療にあたっては十分な注意が必要と考えられる。